

Vaccino mRNA anti SARS-CoV-2 nei pazienti in emodialisi: esperienza di un singolo centro

Articoli originali

Vera Bonell¹, Nicola Mongera¹, Werner Passler¹, Maria Luisa Bonincontro¹, Maria Grazia Tabbi¹

¹ Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Centrale di Bolzano, Italia



Vera Bonell

Corrispondenza a:

Vera Bonell
Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale
Centrale di Bolzano
Via Lorenz-Böhler 5
39100 Bolzano, Italia
Tel: 377 3995832
E-mail: Vera.Bonell@sabes.it

ABSTRACT

È ormai noto come il paziente in trattamento emodialitico abbia un maggior rischio di sviluppare complicanze severe in corso di infezione da SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale. L'introduzione del vaccino anti SARS-CoV-2 ha rappresentato un notevole progresso nel limitare le forme gravi di malattia, sia nella popolazione generale che nei pazienti fragili come gli emodializzati. Il focus del nostro studio è stato quello di rilevare la presenza e la durata della risposta immunitaria anticorpale al vaccino a mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) nei pazienti in emodialisi afferenti al nostro Centro, vaccinati con 3 dosi secondo criteri ministeriali. Il titolo anticorpale è stato rilevato mediante ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay (ECLIA) in 57 pazienti. La risposta al vaccino è stata definita come titolo anticorpale sopra il livello di sensibilità dalla metodica utilizzata (> 0,8 UI/ml); un titolo > 250 UI/ml è invece stato associato ad una buona risposta immunologica. Durante lo studio è stata osservata la comparsa di infezioni da SARS-CoV-2 oltre che gli effetti avversi al vaccino. Il nostro Studio ha dimostrato che i pazienti sottoposti a vaccinazione presentavano un titolo anticorpale rilevabile al primo richiamo pari al 93% e del 100% dopo la terza dose. Nel nostro campione non sono stati osservati eventi avversi gravi al vaccino. Dopo la terza dose, sono state osservate comunque infezioni da SARS-CoV-2, ma con la manifestazione di lieve sintomatologia. Pertanto è possibile concludere che un ciclo vaccinale contro l'infezione da SARS-CoV-2 con tre dosi di BNT162b2 nel paziente dializzato si associa ad una buona risposta immunitaria e protegge dalle infezioni gravi.

PAROLE CHIAVE: Emodialisi, SARS-CoV-2, vaccino mRNA BNT162b2, ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay (ECLIA)

Introduzione

Il primo cluster di polmonite atipica causata da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), un virus della famiglia dei *Coronaviridae*, fu riscontrato per la prima volta a Wuhan nel dicembre del 2019. Le manifestazioni cliniche di questa infezione possono variare e presentarsi come forme gravi: polmonite severa fino all'ARDS, insufficienza renale acuta ed eventi tromboembolici [1], oppure avere manifestazioni lievi e ascrivibili a sintomi simil-influenzali. Ad oggi l'infezione da SARS-CoV-2 ha causato in tutto il mondo circa 7 milioni di decessi, mettendo a dura prova i sistemi sanitari [2].

Il paziente emodializzato presenta maggior rischio di sviluppare manifestazioni severe in seguito all'infezione da SARS-CoV-2. Il sistema immunitario del paziente affetto da malattia renale cronica è compromesso tra l'altro per uno stato infiammatorio cronico determinato dalle tossine uremiche [3]. È dimostrato come i pazienti sottoposti a terapia sostitutiva della funzione renale presentino una ridotta risposta anticorpale ai vaccini, come accade per il vaccino per l'epatite B [4].

Lo sviluppo dei vaccini ha determinato un enorme progresso nel corso della pandemia da SARS-CoV-2 [5]. In Italia la prima dose di vaccino anti SARS-CoV-2 è stata somministrata alla fine del dicembre 2020 [6]. Esistono vari tipi di vaccini tra cui: (1) i vaccini a mRNA, (2) i vaccini a vettore virale e (3) i vaccini che utilizzano proteine ricombinanti [7]. Il principio su cui si basano i vaccini a mRNA è la codifica per la proteina Spike del virus, che viene quindi in contatto con le cellule immunitarie del paziente e permette la generazione di una risposta immunitaria. Il vaccino mRNA si è dimostrato sicuro ed efficace sia nella popolazione generale che nei pazienti emodializzati [8–11].

Pazienti, metodi e campioni

Questo studio è uno studio osservazionale di coorte, prospettico e monocentrico. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la risposta al vaccino in termini di titolo anticorpale nei pazienti in emodialisi. Abbiamo inoltre valutato la durata della risposta anticorpale mediante successive rilevazioni del titolo anticorpale. Infine abbiamo provveduto a registrare gli effetti avversi al vaccino e le infezioni occorse nel periodo di osservazione.

I pazienti dializzati presso il nostro Centro sono 72. Nel nostro Studio per vari motivi (per esempio: non acconsentito al vaccino, infezione da SARS-CoV-2 dopo la prima dose) sono stati inclusi 57 pazienti in T1, di cui 46 pazienti hanno raggiunto T5. Il grafico Supplemento 1 mostra una flowchart dei pazienti inclusi nello studio.

Criteri di inclusione: pazienti emodializzati cronici vaccinati con 3 dosi di vaccino anti SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) secondo criteri ministeriali. Tutti i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato.

Criteri di esclusione: infezione da SARS-CoV-2 nei tre mesi precedenti al vaccino, infezione da SARS-CoV-2 dopo la prima dose di vaccino, rifiuto da parte del paziente di sottoscrivere il consenso allo studio.

La prima dose di vaccino è stata somministrata a fine gennaio 2021, la seconda dose 21 giorni dopo la prima dose, mentre la terza dose è stata somministrata a fine settembre del 2021. Il follow-up è stato proseguito fino a 6 mesi dopo la terza dose del vaccino (fine marzo 2022).

Il titolo anticorpale è stato rilevato tramite l'ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay (ECLIA) (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S; Roche Diagnostics). Sono stati titolati gli anticorpi anti-Spike in UI/ml: il limite di sensibilità del test è un titolo di 0,8 UI/ml. Valori sotto tale soglia li abbiamo classificati come

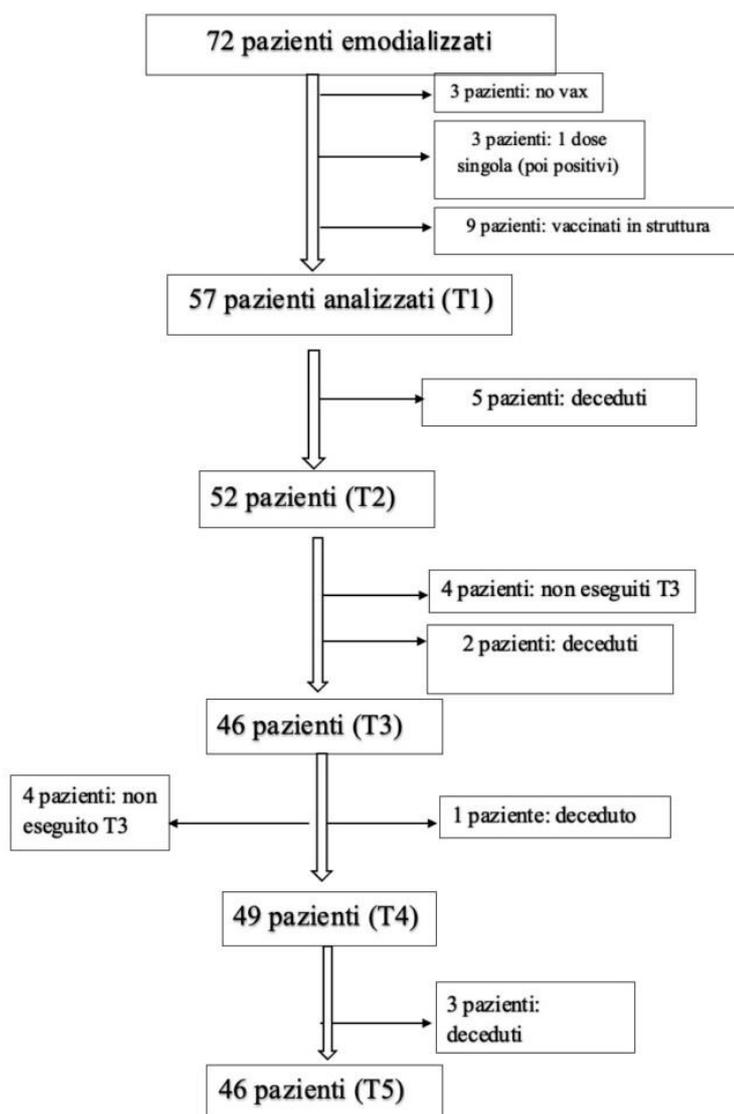
non-responder, valori sopra questa soglia come responder. È da segnalare che la soglia per una buona risposta anticorpale è 264 U/ml [12]. Poiché gli anticorpi anti-Spike non distinguono tra infezione naturale o vaccinazione, abbiamo dosato anche gli anticorpi anti-Nucleocapside in maniera qualitativa: se presenti, il risultato è stato considerato indicativo di una pregressa, anche asintomatica, infezione da SARS-CoV-2. Per rilevare la presenza di anticorpi anti-Nucleocapside era stato utilizzato Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA).

L'eventuale infezione da SARS-CoV-2 era stata rilevata mediante tampone nasofaringeo PCR. Durante la pandemia SARS-CoV-2 i pazienti venivano sottoposti a tamponi di sorveglianza a cadenza settimanale o se erano presenti sintomi simil-influenzali.

Il dosaggio anticorpale è stato eseguito in tempi diversi: a 3 settimane, 3 e 6 mesi dalla seconda dose di vaccino (T1, T2 e T3, rispettivamente); 5 settimane (T4) e 6 mesi dopo la terza dose (T5).

Gli effetti avversi al vaccino sono stati segnalati mediante questionari sottoposti ai pazienti, mentre i dati anagrafici, le comorbidità e le terapie, sono stati rilevati attingendo alla cartella elettronica presente nel nostro archivio informatico.

L'analisi statistica è stata eseguita tramite Statistics, versione 22 (IBM Statistics 22, IBM Corp. NY, USA).



Supplemento 1: Flowchart dei pazienti inclusi nello studio.

Risultati

Caratteristiche	
Pazienti	57
Sesso (n) maschi, femmine	39 (68%); 18 (32%)
Età media (DS)	71 (13,0)
BMI medio [kg/m ²] (DS)	23,8 (5,54)

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio.

Comorbidità	n	%
Ipertensione arteriosa	40	70,2
Cardiopatía ischemica	16	28,1
Insufficienza cardiaca	14	24,6
Aritmia cardiaca	17	29,8
Diabete mellito tipo 2	22	38,6
Vasculopatia periferica	13	22,8
Trapianto in passato, di cui tx renale, tx cuore	7 (6, 1)	12,3 (10,5%; 1,8%)
Malattia neoplastica	15	26,3
Malattia autoimmune	6	10,5

Tabella 2: Comorbidità dei pazienti inclusi nello studio.

Farmacoterapia	n	%
ACE – inibitori/AT-1 antagonisti	24	42,1
Altri antiipertensivi	34	59,6
Coumadin	10	17,5
Cortisone	9	15,8
Terapia immunosoppressiva	4	7,0
Terapia antiretrovirale	4	7,0

Tabella 3: Farmacoterapia dei pazienti inclusi nello studio.

A tre settimane dalla seconda dose di vaccino (T1), il 93% del nostro campione ha mostrato una risposta anticorpale al vaccino anti SARS-CoV2, mentre 4 pazienti (7%) non hanno risposto al vaccino (Fig. 1). La Tabella 4 mostra le caratteristiche dei pazienti senza risposta anticorpale al vaccino.

Paziente	Sesso	Età	Comorbidità	Outcome
1	Maschio	80	Ipertensione arteriosa Diabete mellito tipo 2 Neoplasia vescica	Ricoverato e morto a causa di polmonite SARS-CoV-2
2	Femmina	84	Arteriopatia obliterante Cardiopatía ischemica Progressa calcifilassi	Morta a causa di infezione da SARS-CoV-2
3	Maschio	78	Ipertensione arteriosa Cardiopatía ischemica Scompenso cardiaco cronico Progressa calcifilassi	Mai positivo per SARS-CoV-2
4	Maschio	87	Scompenso cardiaco cronico Ipertensione arteriosa Fibrillazione atriale Carcinoma prostata	Mai positivo per SARS-CoV-2

Tabella 4: Caratteristiche dei pazienti non-responder.

Dopo la terza dose anche tali ultimi 2 pazienti hanno raggiunto un titolo anticorpale > 250 UI/ml.

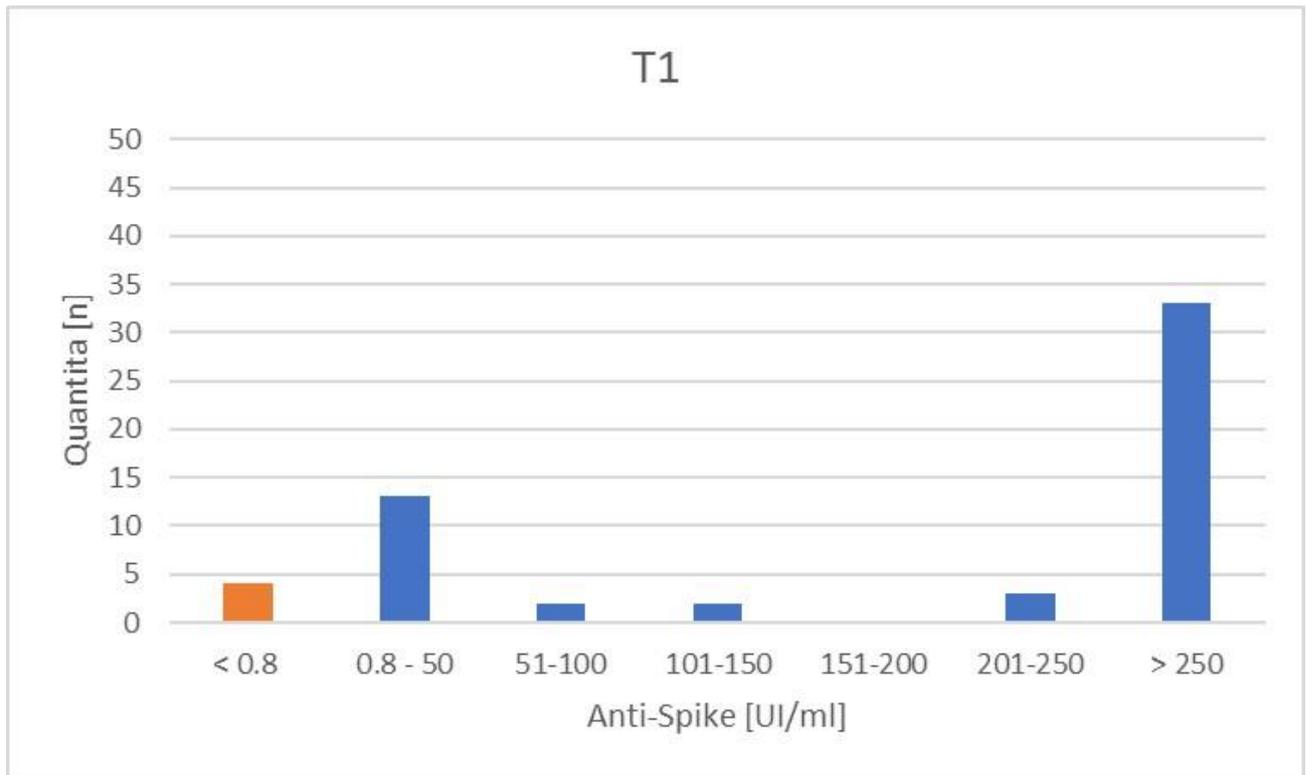


Figura 1: Titolo anticorpale a 3 settimane dalla seconda dose di vaccino (T1).

A sei mesi dalla seconda dose, è stato osservato un calo del titolo anticorpale (Fig. 2).

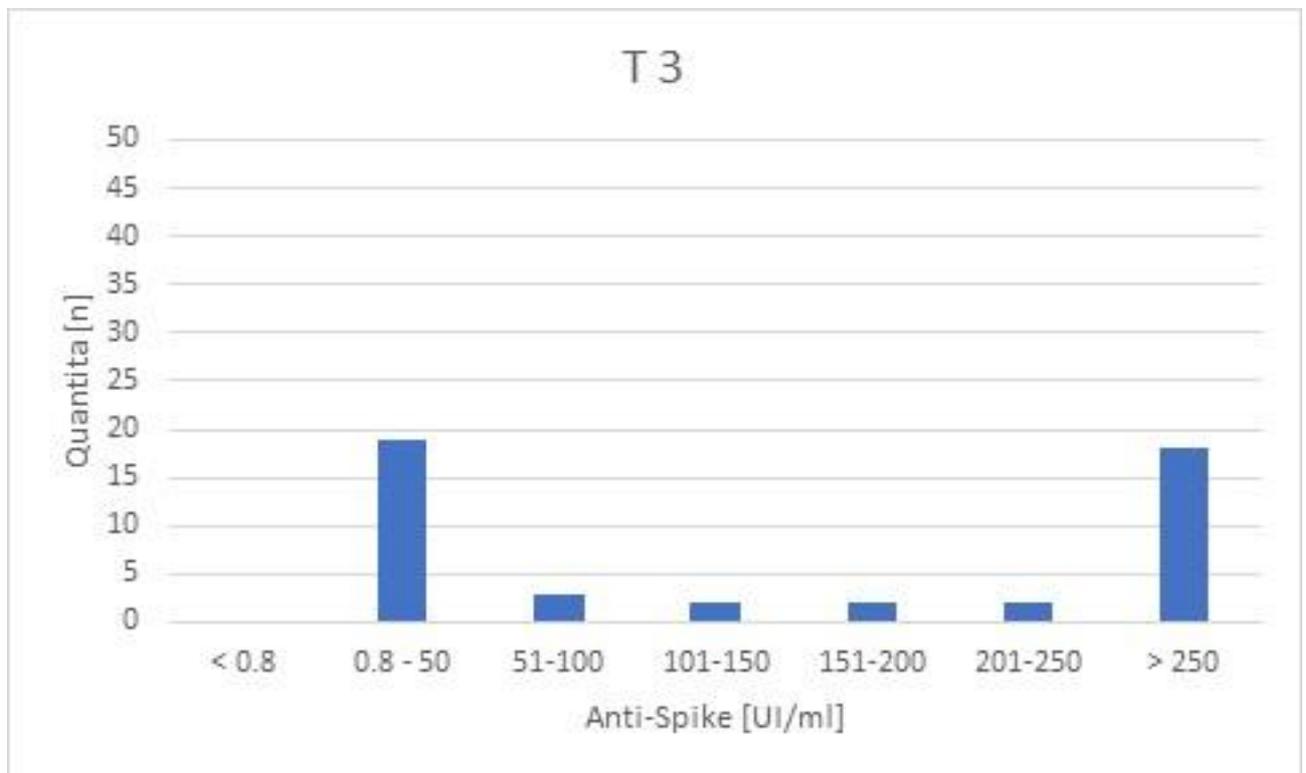


Figura 2: Titolo anticorpale a 6 mesi dalla seconda dose di vaccino (T3).

Dopo la terza dose del vaccino, il 100% dei pazienti ha sviluppato una risposta anticorpale ed è stato notato un incremento significativo del titolo (Fig. 3).

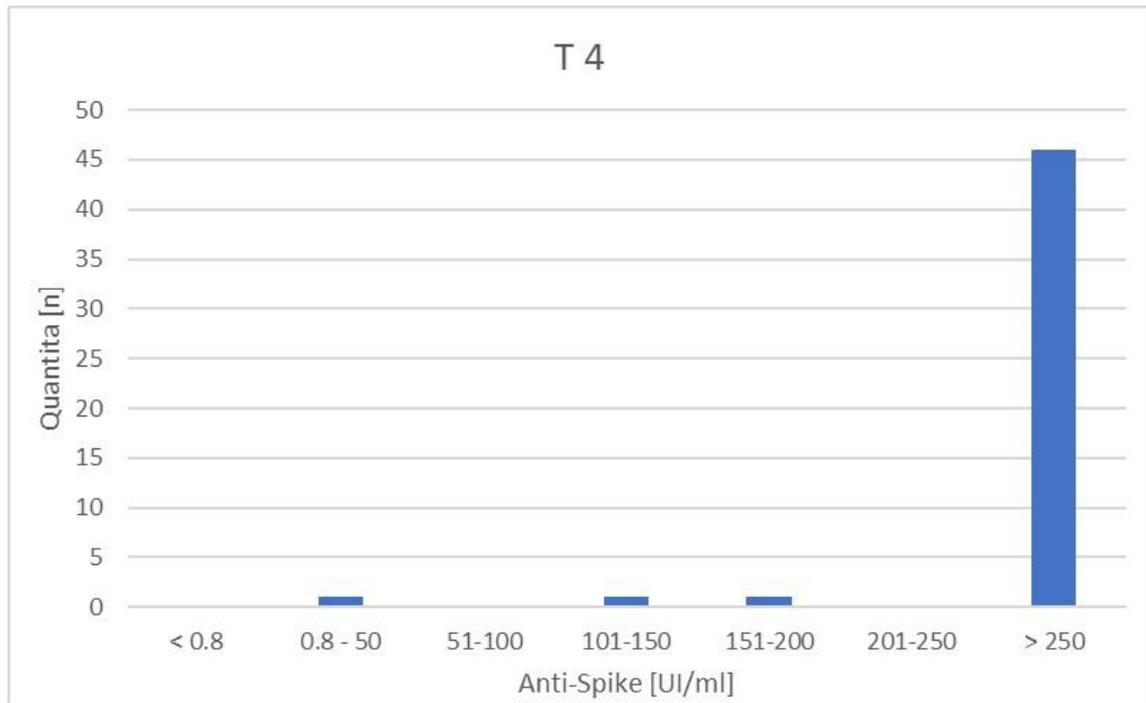


Figura 3: Titolo anticorpale a 5 settimane dalla terza dose di vaccino (T4).

Tranne 3 pazienti, tutti hanno raggiunto il livello massimo dosabile di 250 UI/ml. 1 paziente maschio di 78 anni sotto tale soglia, affetto da ipertensione arteriosa e diabete mellito tipo 2, è deceduto a causa di una infezione da SARS-CoV-2.

6 mesi dopo la terza dose del vaccino (T5) tutti i pazienti tranne 3 (5,3%) hanno mantenuto una risposta anticorpale elevata.

La Figura 4 mostra l'andamento degli anticorpi a ogni tempo di misurazione.

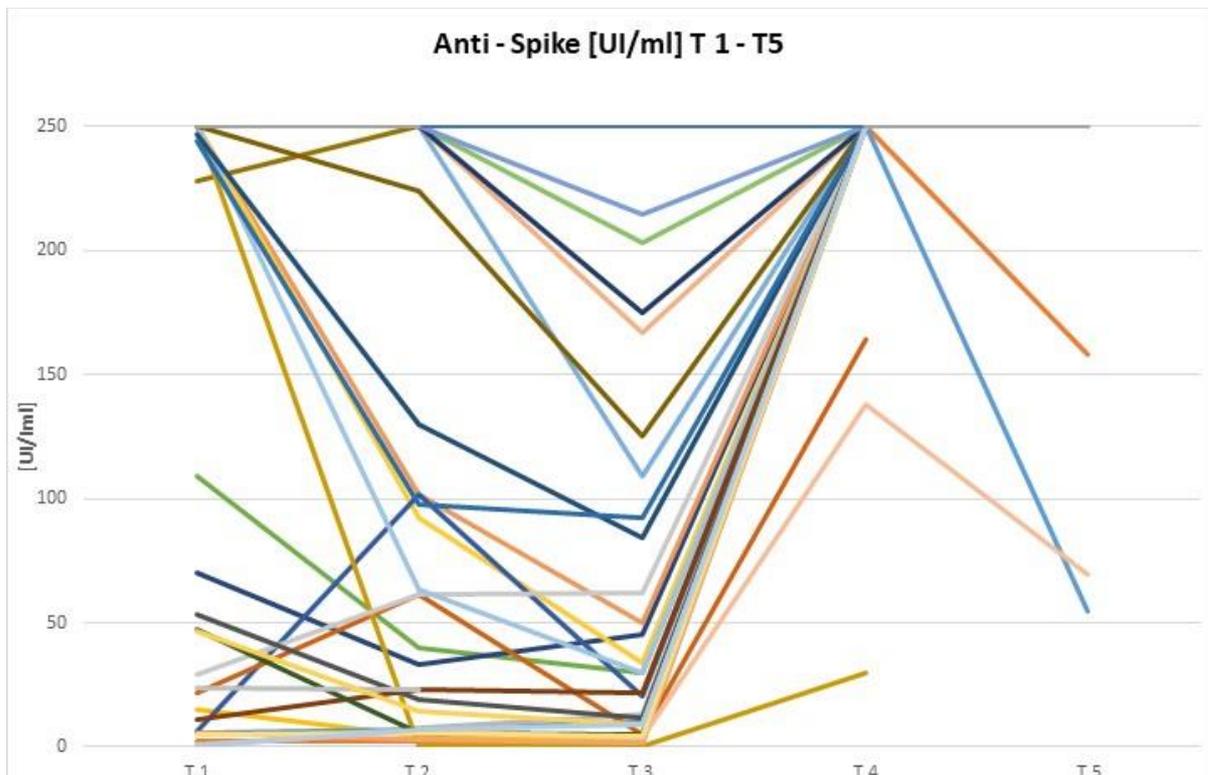


Figura 4: Titolo anticorpale [UI/ml] nei vari tempi di titolazione.

Durante il periodo della pandemia SARS-CoV-2 nel nostro Centro sono stati trattati anche pazienti positivi al SARS-CoV-2 provenienti da un altro Centro convenzionato. A tale Centro afferiscono 54 pazienti. Solo una parte dei pazienti emodializzati ad entrambi i Centri sono stati inclusi nel nostro studio.

Nei 6 mesi successivi alla terza dose del vaccino, nel nostro Centro hanno dializzato 35 pazienti positivi per SARS-CoV-2, di cui 18 provenienti dal nostro Centro e 17 pazienti provenienti da un Centro convenzionato. 5 pazienti (14,3%) avevano bisogno di un ricovero ospedaliero, di cui nessuno in ambito di terapia intensiva. Sono deceduti 3 pazienti dializzati (8,6%), di cui un paziente incluso nello studio aveva un titolo anticorpale < 250 UI/ml a T4, mentre degli altri due pazienti non era noto il titolo anticorpale.

SARS-CoV-2 nei pazienti immunosoppressi

I pazienti immunosoppressi erano 9, di cui 4 in duplice terapia con azatioprina e steroide o Advagraf e steroide, 5 erano in monoterapia con solo steroideo. Sono stati inclusi nello studio sia pazienti con esiti di trapianto renale, le quali assumevano terapia immunosoppressiva (4; 44,4%), che pazienti con malattie autoimmuni (5; 55,6%). In questa categoria di pazienti abbiamo osservato una risposta anticorpale ridotta in T1. Solo 2 pazienti hanno raggiunto un titolo > 250 UI/ml al T1. Inoltre, il loro titolo anticorpale si è ridotto notevolmente sei mesi dopo la seconda dose (T3). Esclusi 2 pazienti (22,2%), dopo la terza dose (T4) tutti hanno raggiunto un titolo > 250 UI/ml.

La Figura 5 mostra il titolo anticorpale nei vari tempi di titolazione.

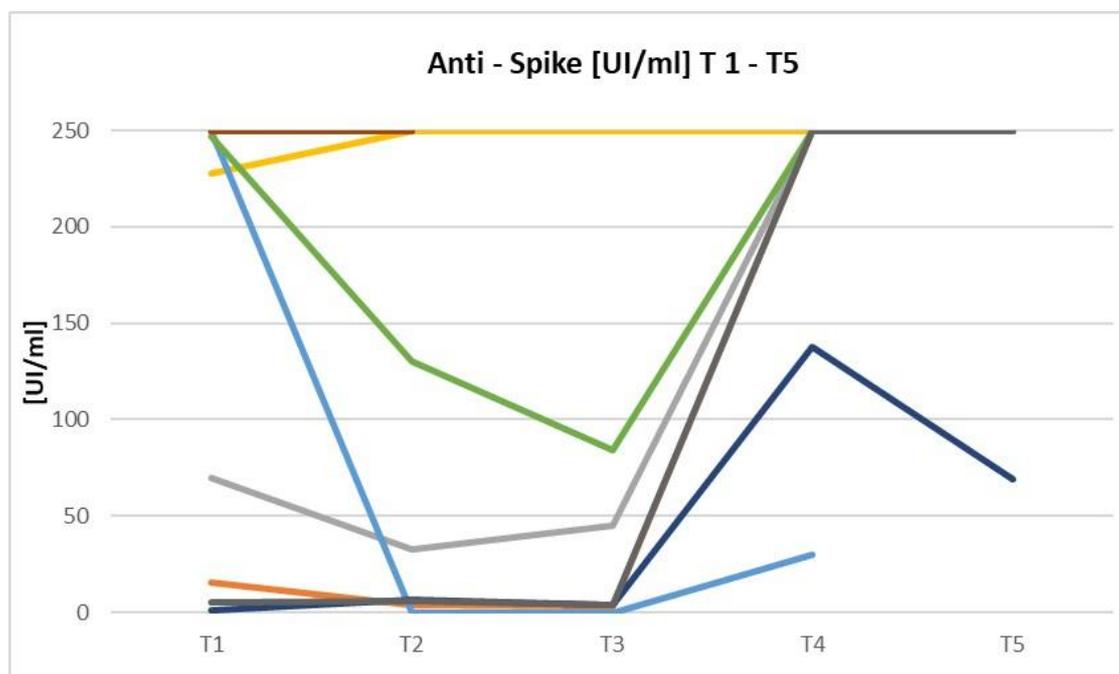


Figura 5: Titolo anticorpale [UI/ml] nei vari tempi di titolazione nei pazienti immunosoppressi.

Confronto dei dati delle prime 3 ondate di COVID-19

Durante la prima ondata (dal marzo 2020 a fine luglio 2020) hanno dializzato nel nostro Centro 29 pazienti positivi: 14 provenienti dal nostro Centro e 15 provenienti da un Centro convenzionato. Dei 29 pazienti positivi, in base alla gravità dei sintomi, 18 pazienti (62,1%) sono stati ricoverati in ambito internistico e 1 (3,4%) in ambito intensivo. La durata mediana dei ricoveri è stata di 18 giorni.

5 (17,2%) dei pazienti positivi sono deceduti a causa dell'infezione da SARS-CoV-2.

Durante la seconda/terza ondata (tra l'ottobre 2020 e fine aprile 2021), 42 pazienti positivi hanno dializzato presso il nostro Centro, di cui 18 provenienti dal nostro Centro e 24 pazienti abitualmente dializzati nel Centro convenzionato. 25 pazienti (59,5%) sono stati ricoverati a causa di una infezione da SARS-CoV-2. Il 26,2% (11 pazienti) dei pazienti positivi è deceduto a causa del COVID-19. Segnaliamo che non tutti i pazienti emodializzati sono stati inclusi per la titolazione anticorpale.

Anticorpi anti-Nucleocapside

3 settimane dopo la seconda dose di vaccino 16 pazienti avevano anticorpi anti-Nucleocapside (28%), di cui 4 pazienti (25%) hanno sviluppato una infezione asintomatica e passata inosservata. I pazienti positivi al SARS-CoV-2 sono stati identificati tramite tampone nasofaringeo SARS-CoV-2 PCR. A T5, 19 pazienti (43%) hanno presentato anticorpi anti-Nucleocapside. Tutti i pazienti con anticorpi anti-Nucleocapside positivi avevano un titolo anti-Spike > 250 UI/ml. Tutti i pazienti, escluso uno, hanno mantenuto la positività per gli anticorpi anti-Nucleocapside nelle rilevazioni successive. Tre pazienti con anticorpi anti-Nucleocapside hanno presentato un'infezione da SARS-CoV-2 dopo la terza dose, tutti e tre avevano un titolo anticorpale anti-Spike > 250 UI/ml. Nessuno di loro ha avuto una malattia grave o ha necessitato di ventilazione invasiva o di ricovero in terapia intensiva. Le infezioni da SARS-CoV-2 nei 3 pazienti con anticorpi anti-Nucleocapside sono avvenute 118, 120 e 151 giorni dopo la terza dose del vaccino.

Effetti avversi al vaccino

Effetti avversi al vaccino	
Pazienti con effetti avversi [n] (%)	22 (38,6)
Febbricola [n] (%)	11 (50,0)
Gastralgia [n] (%)	6 (27,3)
Brividi [n] (%)	3 (13,6)

Tabella 5: Reazioni avverse al vaccino.

Dopo la terza dose del vaccino, soltanto 4 pazienti (8%) hanno riferito effetti avversi al vaccino: 2 pazienti febbricola, 1 paziente gastralgie, 1 paziente cefalea.

Non era stata osservata nessuna reazione avversa grave al vaccino (allergie, sintomatologia neurologica...).

Discussione

Il nostro studio conferma la risposta anticorpale al vaccino anti SARS-CoV-2 nel paziente emodializzato; il 93% dei pazienti inclusi nel nostro Studio ha mostrato un titolo anticorpale dosabile. Ciò è conforme a quanto rilevato in altri studi. In uno studio di Bassi et al., dopo la seconda dose, è stato riscontrato nei pazienti emodializzati un tasso di sieroconversione del 94,4%, contro un 100 % nei probandi sani [13].

È noto da diversi studi che solitamente il paziente trapiantato presenta una scarsa risposta anticorpale alla vaccinazione [14]. In uno studio di Paal et al. era stata riscontrata una correlazione negativa significativa tra il titolo anticorpale e la terapia immunosoppressiva nel paziente emodializzato [15]. Anche i dati del nostro Studio confermano che i pazienti emodializzati immunosoppressi farmacologicamente presentano una risposta anticorpale ridotta. Con la terza dose la maggior parte di loro ha raggiunto un titolo anticorpale > 250 UI/ml, che si è tuttavia mantenuto anche a distanza di 6 mesi dalla terza dose. 6 dei pazienti inclusi nello studio erano

trapiantati di rene, tutti hanno risposto al vaccino dopo la terza dose, raggiungendo un titolo anticorpale > 250 UI/ml. Tra questi, nessuno di quelli che si era positivizzato dopo il vaccino ha sviluppato una malattia severa. Nello studio di Thomson et al., che includeva 724 pazienti nefrotrapiantati, era stata riscontrato un tasso di non-responder al vaccino anti SARS-CoV-2 del 24% [14]. Verosimilmente tale riscontro è correlato al fatto che i nostri pazienti con pregresso trapianto renale, al momento dello studio, non assumevano più terapia immunosoppressiva oppure la assumevano a basso dosaggio. È stato registrato un importante calo del titolo anticorpale a distanza di 6 mesi dalla seconda dose. Tale riscontro è sovrapponibile a dati osservati in altri studi [16].

Tuttavia, abbiamo rilevato un incremento notevole del titolo anticorpale dopo la terza dose di vaccino. Anche gli iniziali non-responder e i pazienti con terapia immunosoppressiva hanno raggiunto titoli elevati dopo la terza dose di vaccino. Nello studio di Barda et al. pubblicato su Lancet sono stati inclusi più di 1 000 000 pazienti, suddivisi in 2 gruppi, un gruppo vaccinato con 2 dosi e un altro gruppo vaccinato con 3 dosi. Sono stati riscontrati in maniera significativa meno positivi e meno decessi nel gruppo di vaccinati con 3 dosi [17]. Dopo la terza dose, nel nostro Centro abbiamo riscontrato comunque dei pazienti positivi, ma i casi hanno presentato manifestazioni cliniche molto meno gravi, e solo pochi pazienti sono stati ricoverati oppure sono deceduti a causa dell'infezione da SARS-CoV-2. Questi dati sottolineano l'importanza del vaccino.

Oltre agli anticorpi anti-Spike, nel nostro Studio abbiamo titolato anche gli anticorpi anti-Nucleocapside, suggestivi per un contatto pregresso con il SARS-CoV-2. Abbiamo riscontrato la persistenza degli anticorpi anti-Nucleocapside per la durata di un anno nella maggior parte dei pazienti. Tutti i pazienti che avevano anticorpi anti-Nucleocapside avevano un titolo anti-Spike > 250 UI/ml, indipendentemente dall'aver contratto l'infezione in maniera sintomatica o meno. Abbiamo riscontrato dei casi di pazienti con anticorpi anti-Nucleocapside positivi con una reinfezione del SARS-CoV-2, ma nessuno di questi ha sviluppato una malattia grave. Lo studio di Alcazar et al., al contrario, descrive la scomparsa degli anticorpi anti-Nucleocapside già a 4 settimane dal vaccino, più rapida nei pazienti asintomatici [18]. Lo studio di Clarke et al., invece, ha rilevato che i pazienti emodializzati con anticorpi anti-Nucleocapside, titolati al baseline, si positivizzano meno frequenti per SARS-CoV-2 [19]. Il nostro Studio mostra che il vaccino anti-SARS-CoV-2 è sicuro nel paziente emodializzato. Infatti, abbiamo osservato pochi effetti avversi e quelli osservati non sono stati gravi. Abbiamo riscontrato una tolleranza migliore della terza dose del vaccino in confronto alle prime due. Anche nello studio di Bensouna et al., dopo la terza dose del vaccino, non sono stati riscontrati più effetti avversi o effetti avversi più gravi in confronto alle prime due dosi [20].

La valutazione della sola risposta umorale non è sufficiente garanzia di protezione ottimale. Infatti, non esiste una correlazione netta tra titolo anticorpale e outcome clinico (ospedalizzazione, mortalità...). Un limite del nostro studio è sicuramente non aver valutato la risposta immunitaria cellulare. Infatti, lo studio di Espi et al. suggerisce che entrambe le risposte contribuiscano alla difesa immunitaria [21].

Conclusione

Il nostro Studio evidenzia l'importanza del vaccino anti SARS-CoV-2 nel paziente emodializzato al fine di ridurre la quantità e la severità delle infezioni.

Il vaccino SARS-CoV-2 si è mostrato sicuro. Sono stati osservati pochi effetti avversi, e quelli osservati non erano gravi.

Saranno comunque utili in futuro ulteriori studi al fine di determinare l'efficacia e la sicurezza del vaccino anti SARS-CoV-2 nella popolazione dei pazienti emodializzati.

BIBLIOGRAFIA

1. Ronco, C., T. Reis, and F. Husain-Syed, Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*, 2020. 8(7): p. 738-742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0).
2. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5338&lingua=italiano&menu=vuoto>.
3. Nowak, K.L. and M. Chonchol, Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*, 2018. 31(4): p. 388-397. <https://doi.org/10.1111/sdi.12686>.
4. Danthu, C., et al., Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*, 2021. 32(9): p. 2153-2158. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021040490>.
5. Creech, C.B., S.C. Walker, and R.J. Samuels, SARS-CoV-2 Vaccines. *Jama*, 2021. 325(13): p. 1318-1320. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3199>.
6. Coggiola, M., et al., SARS-CoV-2 infection: efficacy of extensive vaccination of the healthcare workforce in a large Italian hospital. *La Medicina del Lavoro | Work, Environment and Health*, 2021. 112(6): p. 465-476. <https://doi.org/10.23749/mdl.v112i6.12124>.
7. Tregoning, J.S., et al., Vaccines for COVID-19. *Clinical & Experimental Immunology*, 2020. 202(2): p. 162-192. <https://doi.org/10.1111/cei.13517>.
8. Polack, F.P., et al., Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(27): p. 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
9. Dagan, N., et al., BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*, 2021. 384(15): p. 1412-1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>.
10. Kikuchi, K., et al., Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines on hemodialysis patients in Japan: A nationwide cohort study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13887>.
11. Peiyao, R., et al., Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccine in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 2022. 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.951096>.
12. Feng, S., et al., Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2021. 27(11): p. 2032-2040. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>.
13. Bassi, J., et al., Defective neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 in vaccinated dialysis patients. *medRxiv*, 2021: p. 2021.10.05.21264054. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.05.21264054v1.full>.
14. Thomson, T., et al., Immune responses following 3rd and 4th doses of heterologous and homologous COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients. *eClinicalMedicine*, 2022. 53. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101642>.
15. Paal, M., et al., Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccines in haemodialysis patients. *Clinical Kidney Journal*, 2021. 14(10): p. 2234-2238. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab127>.
16. Robert, T., et al., Humoral response after SARS-CoV-2 vaccination in patients undergoing maintenance haemodialysis: loss of immunity, third dose and non-responders. *Nephrol Dial Transplant*, 2022. 37(2): p. 390-392. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab299>.
17. Barda, N., et al., Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*, 2021. 398(10316): p. 2093-2100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2).
18. Alcázar-Arroyo, R., et al., Rapid decline of anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients on haemodialysis: the COVID-FRIAT study. *Clinical Kidney Journal*, 2021. 14(7): p. 1835-1844. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab048>.
19. Clarke, C.L., et al., Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. *Kidney Int*, 2021. 99(6): p. 1470-1477. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.009>.
20. Bensouna, I., et al., SARS-CoV-2 Antibody Response After a Third Dose of the BNT162b2 Vaccine in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2022. 79(2): p. 185-192.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.08.005>.
21. Espi, M., et al., The ROMANOV study found impaired humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in virus-unexposed patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int*, 2021. 100(4): p. 928-936. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.005>.